Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. F. Lembeck

Die Wirkung von Gastrin I, Bethanechol und Histamin auf die Magensäuresekretion von Ratten und Meerschweinchen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Margitta Albinus
aus Guben

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0136

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. F. Lembeck

Die Wirkung von Gastrin I, Bethanechol und Histamin auf die Magensäuresekretion von Ratten und Meerschweinchen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Margitta Albinus
aus Guben

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. K. Mörike

1. Berichterstatter: Dozent Dr. med. K.-Fr. Sewing
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. E. Betz

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung 1

1. Historisches 1
2. Fragestellung 1

Methodik 3

1. Präparationstechnik 3
2. Versuchsanordnung 3
3. Substanzen und Dosierungen 4

Ergebnisse 5

A Ratten 5

1. Säuresekretion nach Stimulierung mit
   a. synthetischem Gastrin I 5
   b. Bethanechol 5
   c. Histamin 5
2. Beeinflussung der stimulierten Säuresekretion durch
   a. Mepyramin 5
   b. Atropin 5
   c. „Antigastrin" 5

B Meerschweinchen 11

1. Säuresekretion nach Stimulierung mit
   a. synthetischem Gastrin I 11
   b. Bethanechol 11
   c. Histamin 11
2. Beeinflussung der stimulierten Säuresekretion durch
   a. Mepyramin 11
   b. Atropin 11
   c. „Antigastrin" 11

C pA_2-Werte für „Antigastrin" gegen Acetylcholin und Histamin 16

Seite

Diskussion 17

1. Bemerkungen zur Urethannarkose 17
2. Wirkung des „Antigastrins" 17
3. Einfluß von Dimethylsulfoxid 17
4. Sekretionsverlauf nach Bethanechol bei Ratten 18
5. Zusammenhang zwischen Magensäuresekretion und Histidindecarboxylaseaktivität 19
6. Erläuterung zur Berechnung der Maximalwerte 20
7. Beschreibung eines Modells über den Wirkungsmechanismus der Magensäuresekretion 22

Zusammenfassung 24

Literaturverzeichnis 25

EINLEITUNG

1. Historisches

Einer der ersten Erfolge bei der Untersuchung der Verdauungsphysiologie und der Funktion des Magens war die Aufklärung der Natur der Magensäure als Salzsäure durch *Prout (1824).* Als *Edkins (1905)* die Existenz eines die Säuresekretion stimulierenden Antrumhormons, das er Gastrin nannte, postulierte, begann eine jahrzehntelange Arbeit zahlreicher Gruppen, um die Existenz und Identität dieses Hormons zu beweisen. 1938 gelang es *Komarov,* diesen Stoff als Protein zu identifizieren. Mit der Reindarstellung durch *Gregory und Tracy (1964),* der Strukturaufklärung *(Gregory et al., 1964)* und Synthese *(Anderson et al., 1964)* war der letzte Beweis für die Existenz dieses Hormons erbracht.

Heute weiß man, daß Gastrin, bei dem es sich um ein Heptadekapeptid folgender Aminosäuresequenz Pyr.Gly.Pro.Trp.Leu.$(Glu)_5$.Ala.Tyr.Gly.Trp.Met.Asp.Phe-NH_2 handelt und das in zwei Formen vorkommt, die sich an der Aminosäure 12 (Tyrosin) nur durch eine Sulfatestergruppe unterscheiden, der physiologische Stimulus der Säuresekretion ist und daß das C-terminale Tetrapeptidamid Trp.Met.Asp.Phe-NH_2 das aktive Zentrum des Moleküls darstellt.

1920 war von *Popielski* Histamin als starker Reiz für die Magensäuresekretion entdeckt worden. Das reiche Vorkommen von Histamin in der Magenschleimhaut vieler Species, seine stimulierende Eigenschaft auf die HCl-Sekretion sowie Untersuchungen über seine Biosynthese im Zusammenhang mit der Säuresekretion veranlaßten verschiedene Autoren zu der Annahme, daß Histamin der entscheidende Mediator der Salzsäuresekretion des Magens sei *(Code, 1965; Lorenz und Pfleger, 1968).*

2. Fragestellung

Viele chemisch verschiedene Substanzen sind in der Lage, die Säuresekretion des Magens anzuregen. Es ist bisher noch nicht bekannt, ob diese Wirkung auf einem für alle Substanzen einheitlichen Wirkungsmechanismus beruht oder nicht.

In der vorliegenden Arbeit wurde an Ratten und Meerschweinchen die Wirkung von synthetischem menschlichen Gastrin I, Bethanechol und Histamin auf die Säuresekretion geprüft und deren Beeinflussung durch einen angeblich spezifischen Gastrin-Antagonisten, das sogenannte „Antigastrin" (2-Phenyl-2-(2-pyridyl)-thioacetamid) *(Bedi, Gillespie and Gillespie, 1967),* das Anticholinergicum Atropin und das Anti-

histaminicum Mepyramin untersucht. Mit Hilfe von Dosis-Wirkungskurven sollte geprüft werden, ob zwischen den die Säuresekretion anregenden Reizen irgendwelche Zusammenhänge bestehen und ob sich zwischen den Species Unterschiede ergeben.

METHODIK

Die Versuche wurden an 95 männlichen WISTAR-Ratten (180–400 g) und 95 männliche Meerschweinchen (Mischrasse, 200–530 g) durchgeführt. Die Tiere wurden vor den Versuchen 24 Stunden nüchtern gehalten, Wasser wurde ad libitum gewährt.

1. Präparationstechnik

Die Präparation erfolgte nach der von *Lai (1964)* angegebenen Methode. Danach werden bei den urethannarkotisierten Tieren (Ratten: 1,25 g/kg i.p., Meerschweinchen: 1,5 g/kg i.p.) der Magen mit einer Geschwindigkeit von 0,7 ml pro min 0,9% NaCl-Lösung von 37° C perfundiert und das über eine in den Pylorus eingebundene Polyaethylenkanüle abfließende Perfusat in 10 min-Portionen gegen 0,01 N NaOH mit Bromthymolblau als Indikator titriert.

2. Versuchsanordnung

Die Berechnung der durchschnittlichen HCl-Sekretion in 10 min als Folge der Infusion eines Stimulus erfolgte ebenfalls nach dem von *Lai* angegebenen Verfahren, wobei man von der Gesamtsekretion die Basalsekretion abzieht und durch die Anzahl der 10 min-Portionen dividiert. Für die Ermittlung der Dosis-Wirkungskurven wurden sechs verschiedene Dosierungen der Agonisten geprüft, wobei jeweils die nächst höhere Dosis das Doppelte der vorherigen betrug. Die niedrigste Dosis wurde mit 1, die höchste mit 6 bezeichnet. Pro Tier wurden jeweils drei verschiedene Dosen in auf- und absteigender Reihenfolge ausgetestet, dabei wurden die Dosen 1-3-5 (5-3-1) bzw. 2-4-6 (6-4-2) in einem Versuch im Abstand von 70 min 15 min lang i.v. infundiert.

Das Infusionsvolumen betrug bei Ratten 0,935 ml/15 min, bei Meerschweinchen 2,35 ml/15 min. In den Versuchen wurde jeweils nur eine Dosis eines jeden Hemmstoffs gegen alle sechs Dosen eines jeden Reizstoffs untersucht.

„Antigastrin" wurde 5 min vor jeder Infusion i.v. injiziert, während Atropin und Mepyramin nur einmalig 20 min vor der ersten Infusion i.v. verabreicht wurden. Alle Substanzen mit Ausnahme von „Antigastrin" wurden in 0,9% NaCl-Lösung gelöst und in die V. jugularis injiziert oder infundiert. Nach jeder Injektion oder Infusion wurde die Jugulariskanüle mit 0,2 ml 0,9% NaCl-Lösung saubergespült. „Antigastrin" wurde jeweils in 0,5 ml Dimethylsulfoxid und 0,5 ml 0,9% NaCl-Lösung gelöst. Die Reihen-

folge der zwölf Wirkstoffkombinationen pro Species wurde randomisiert *(Winne, 1968)*. Jeder Punkt der Dosis-Wirkungskurven ergibt sich aus dem Mittelwert von je vier Versuchen (Ausnahme Ratte Bethanechol plus „Antigastrin" 6, Meerschweinchen Gastrin plus „Antigastrin" 6 jeweils drei). Die gewonnenen Dosis-Wirkungskurven wurden mit Hilfe der Varianzanalyse *(Winne, 1965)* auf einen unterschiedlichen Verlauf geprüft.

Der pA_2-Wert für „Antigastrin" gegenüber Histamin und Acetylcholin wurde nach der Methode von *Schild (1947)* ermittelt.

3. Verwendete Substanzen und Dosierungen

I. Agonisten

1. Synthetisches menschliches Gastrin I (American Gastroenterological Association)
   Ratten 0,2; 0,4; 0,8; 1,6; 3,2; 6,4 µg/kg/15 min
   Meerschweinchen 0,2; 0,4; 0,8; 1,6; 3,2; 6,4 µg/kg/15 min
2. Histamin-dihydrochlorid (Deutsche Hoffman-La Roche, Grenzach)
   Ratten 50; 100; 200; 400; 800; 1600 µg/kg/15 min
   Meerschweinchen 1,25; 2,5; 5,0; 10; 20; 40 µg/kg/15 min
3. Bethanechol (Schuchardt, München)
   Ratten 20; 40; 80; 160; 320; 640 µg/kg/15 min
   Meerschweinchen 20; 40; 80; 160; 320; 640 µg/kg/15 min

II. Antagonisten

1. „Antigastrin" (2-phenyl-2-(2-pyridyl)-thioacetamid)
   (G.D. Searle, Chicago und Dr. K. Thomae, Biberach)
   Ratten 3 x 10 mg pro Tier
   Meerschweinchen 3 x 10 mg pro Tier
2. Mepyramin-maleat (Bayer, Leverkusen)
   Ratten 10 mg/kg
   Meerschweinchen 1,3 mg/kg
3. Atropin-sulfat (E. Merck, Darmstadt)
   Ratten 0,5 mg/kg
   Meerschweinchen 5,0 mg/kg

Die Gewichtsangaben beziehen sich auf die Basen.

ERGEBNISSE

A Ratten

Die Basalsekretion lag zwischen 2 und 4 μ Äq HCl/10 min.

1. Säuresekretion nach Stimulierung mit
   a. synthetischem Gastrin I
   b. Bethanechol
   c. Histamin
2. Beeinflussung der stimulierten Säuresekretion durch
   a. Mepyramin
   b. Atropin
   c. „Antigastrin"

1 a. Gastrin I (Abb. 1)

Unter der Gastrininfusion kam es zu einer sofort einsetzenden, dosisabhängigen HCl-Sekretion, die nach Infusionsende innerhalb von 30 Minuten wieder auf den Ausgangswert zurückging. Das Maximum der Sekretionsleistung wurde unter den gegebenen Bedingungen nicht erreicht.

2 aa. Der unter dem Einfluß von Mepyramin stärker stimulierende Effekt war statistisch nicht signifikant.

2 ab. Atropin schien die Wirkung gering abzuschwächen, die Verminderung war nicht signifikant.

2 ac. „Antigastrin" führte zu einer signifikanten Hemmung der Säuresekretion.

1 b. Bethanechol (Abb. 2 und 3)

Unter dem Einfluß von Bethanechol kam es besonders bei höheren Dosen zu einer sofort einsetzenden starken Säuresekretion. Nach Infusionsende fiel die sezernierte HCl-Menge wieder ab, erreichte aber die basalen Ausgangswerte im allgemeinen nicht, sondern die Sekretion blieb längere Zeit auf einem höheren Niveau. Bei erneuter Infusion nahm die Säuresekretion sofort wieder stark zu, bis sich schließlich ein wiederum höheres Niveau einstellte.

Die Dosis-Wirkungskurve ergab, daß bei einer Dosis von 160 μg/kg/15 min der maximale Effekt erreicht war.

2 ba. Mepyramin hatte keinen Einfluß auf die Wirkung.

2 bb. Atropin hob die Wirkung völlig auf.

2 bc. „Antigastrin" führte zu einer signifikanten Verminderung der Säuresekretion.

1 c. Histamin (Abb. 4)

Der Sekretionsverlauf unter Histaminstimulierung entsprach dem unter Gastrin. Aus dem unter dem Einfluß von Histamin gewonnenen Dosis-Wirkungskurven ergibt sich, daß

2 ca. Mepyramin

2 cb. Atropin die Wirkung nicht beeinträchtigen.

2 cc. „Antigastrin" führte auch hier zu einer signifikanten Hemmung der Säuresekretion.

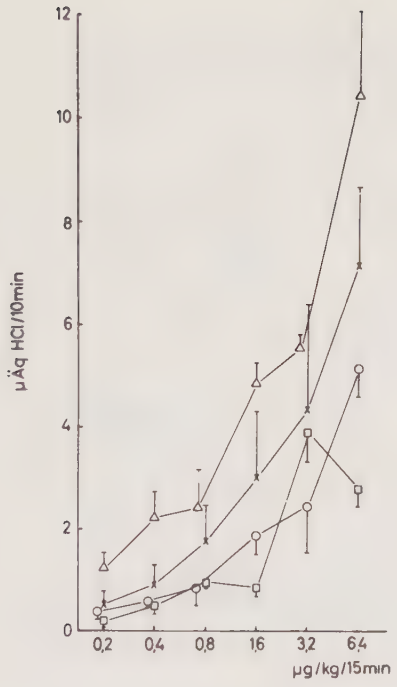


Abb. 1 Dosis-Wirkungskurven von Gastrin I auf die Säuresekretion von Ratten; unvorbehandelt (×), nach Vorbehandlung mit „Antigastrin" (□), mit Mepyramin (△) und mit Atropin (○).
Werte $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

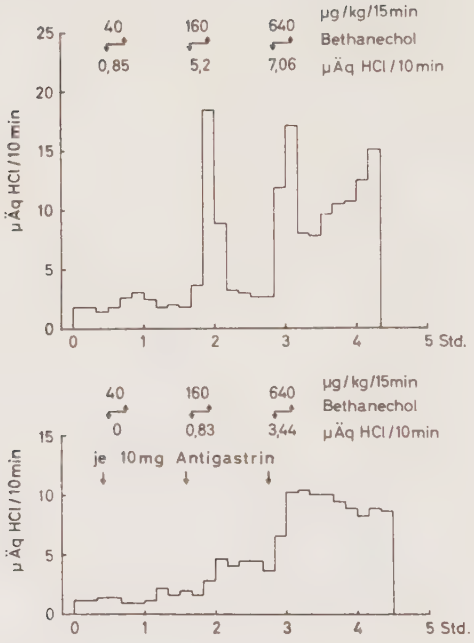


Abb. 2 Wirkung von „Antigastrin“ auf die durch 40, 160 und 640 µg/kg/15 min Bethanechol stimulierte Säuresekretion von Ratten. Oben: Bethanecholwirkung ohne „Antigastrin“: unten: Bethanecholwirkung mit „Antigastrin“. Weitere Erklärungen s. Text.

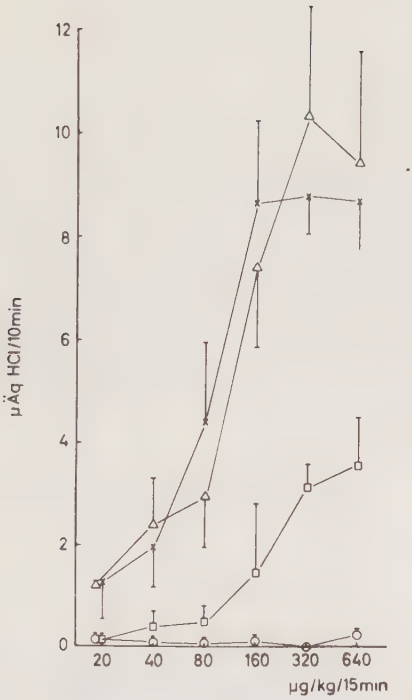


Abb. 3 Dosis-Wirkungskurven von Bethanechol auf die Säuresekretion von Ratten. Daten und Symbole wie in Abb. 1.

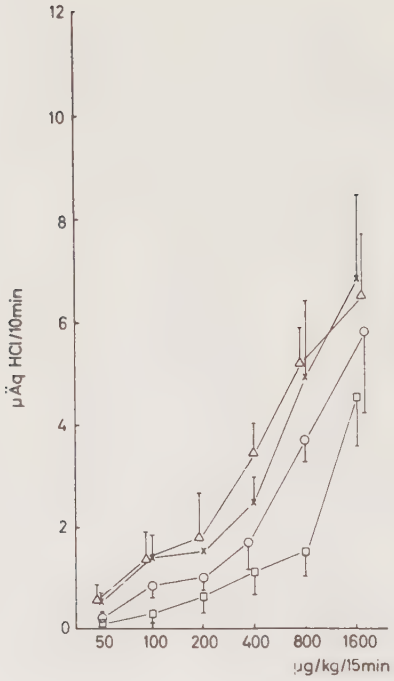


Abb. 4 Dosis-Wirkungskurven von Histamin auf die Säuresekretion von Ratten. Daten und Symbole wie in Abb. 1.

Bei einem Vergleich der drei Stimuli ergab sich für Dosen, die eine durchschnittliche HCl-Sekretion von 5 μ Äq/10 min verursachen, ein Wirkungsverhältnis, nach dem auf molarer Basis Bethanechol ca 14mal und Gastrin I ca 4000mal wirksamer als Histamin war.

B Meerschweinchen

Die Versuchsbedingungen waren für Ratten und Meerschweinchen die gleichen, jedoch war es schwierig, den Magen der Meerschweinchen sauber zu spülen und ein konstantes Perfusatvolumen zu erhalten. Die Ursache dafür dürfte darin liegen, daß die Meerschweinchen einen großen atonischen Magen haben, der außerdem auf geringste Druckänderungen oder Dehnung im Bereich des Antrums mit einer vermehrten Säuresekretion reagiert. Die Basalsekretionswerte schwankten zwischen 2 und 15 μ Äq/10 min. Die sezernierten Säuremengen lagen wesentlich höher als bei Ratten.

1. Säuresekretion nach Stimulierung mit
   a. synthetischem Gastrin I
   b. Bethanechol
   c. Histamin
2. Beeinflussung der stimulierten Säuresekretion durch
   a. Mepyramin
   b. Atropin
   c. „Antigastrin"

1 a. Gastrin I (Abb. 5)

Unter dem Einfluß von Gastrin kam es zu einer starken Säuresekretion, die bei gleicher Dosierung etwa 5mal stärker war als bei Ratten.

2 aa. Mepyramin und

2 ab. Atropin beeinflußten die Gastrinwirkung nicht.

2 ac. „Antigastrin" führte zu einer signifikanten Hemmung der Säuresekretion.

1 b. Bethanechol (Abb. 6)

Dosen von Bethanechol, die bei Ratten den ganzen Bereich der Dosis-Wirkungskurve umfaßten, waren bei Meerschweinchen nur schwach wirksam. Eine mittlere Sekretionsmenge von etwa 3,5 μ Äq/HCl/10 min wurde selbst bei einer Dosis von 640 μg/kg/15 min nicht überschritten.

2 ba. Durch Mepyramin wurde die Sekretionsleistung zwar gesteigert, jedoch war dieser Effekt wegen der großen Streuung bei kleiner Tierzahl nicht signifikant.

2 bb. Durch Atropin wurde jede Bethanecholwirkung aufgehoben.

2 bc. „Antigastrin" war wirkungslos.

Unter dem Einfluß von Bethanechol war die aus der Pyloruskanüle abfließende Flüssigkeitsmenge bei gleichbleibender Perfusionsgeschwindigkeit deutlich vermehrt und schleimhaltig. Es ist bekannt, daß unter cholinergem Reiz proteinreicher Magensaft (Pepsin) sezerniert wird. Aus diesem Grund wurde der Proteingehalt des Magenperfusats nach der Methode von *Lowry et al. (1951)* bestimmt. Dabei zeigten sich in Abhängigkeit von den infundierten Bethanecholmengen deutliche Zunahmen des Proteingehalts. Zusätzlich fiel eine starke Speichelsekretion auf.

1 c. Histamin (Abb. 7)

Bei Histamin war bereits mit 40 µg/kg/15 min der maximale Sekretionseffekt erreicht, höhere Dosen verursachten keine Sekretionszunahme, sondern es kam zu einem Abfall, d.h. bei den Meerschweinchen ist Histamin ein stärkerer Stimulus für die HCl-Sekretion als bei Ratten. So führten 5 µg/kg/15 min zu einer Säuresekretion von 5 µ Äq HCl/10 min, die gleiche Sekretionsleistung wurde bei den Ratten erst durch 800 µg/kg/15 min erreicht.

2 ca. Die Histaminwirkung wurde durch Mepyramin und

2 cb. Atropin nicht beeinflußt.

2 cc. „Antigastrin" zeigte einen signifikanten Hemmeffekt.

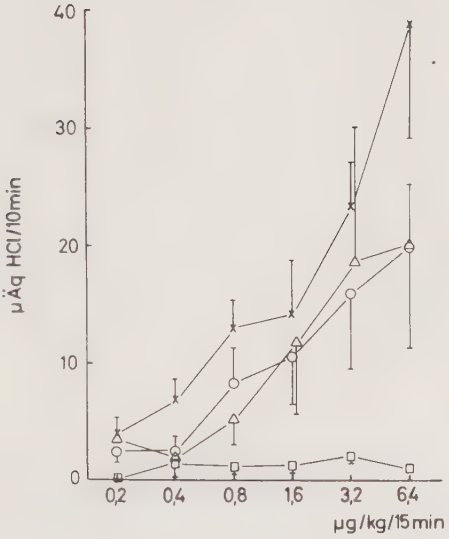


Abb. 5 Dosis-Wirkungskurven von Gastrin I auf die Säuresekretion von Meerschweinchen, unvorbehandelt (×), nach Vorbehandlung mit „Antigastrin" (□), mit Mepyramin (△) und mit Atropin (○). Werte $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

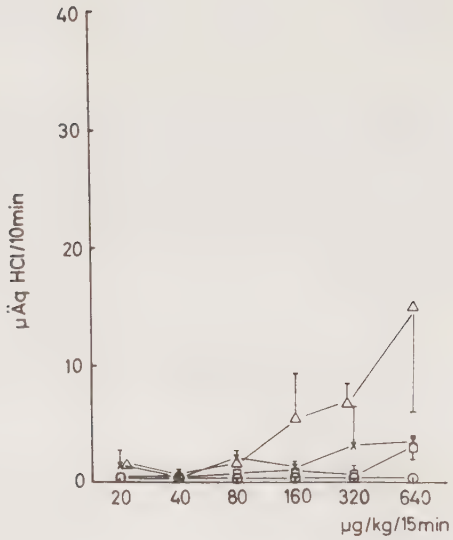


Abb. 6 Dosis-Wirkungskurven von Bethanechol auf die Säuresekretion von Meerschweinchen. Daten und Symbole wie in Abb. 5.

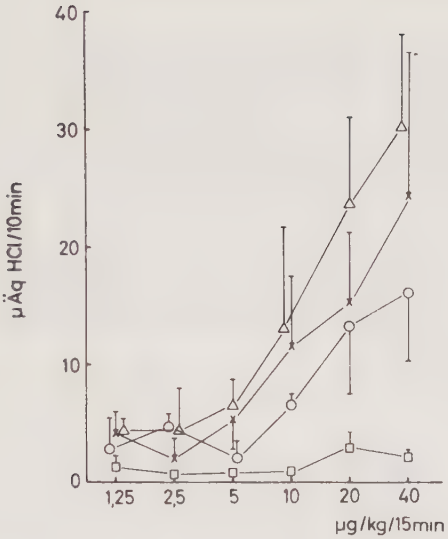


Abb. 7 Dosis-Wirkungskurven von Histamin auf die Säuresekretion von Meerschweinchen. Daten und Symbole wie in Abb. 5.

Der Vergleich der Dosen, die eine durchschnittliche HCl-Sekretion von 10 μ Äq/10 min bzw. 20 μ Äq/10 min verursachten, ergab ein Wirkungsverhältnis, nach dem Gastrin auf molarer Basis etwa 270mal wirksamer als Histamin war. Bethanechol konnte wegen seines geringen Effektes nicht ausgewertet werden.

C pA_2-Werte für „Antigastrin" gegen Acetylcholin und Histamin

„Antigastrin" wurde als spezifischer Inhibitor der gastrinstimulierten HCl-Sekretion beschrieben *(Bedi, Gillespie and Gillespie, 1967).* Da jedoch in unseren Versuchen auch die histamin- und bethanecholstimulierte Säuresekretion vermindert wurde, wurde für „Antigastrin" am isolierten Meerschweinchenileum nach der Methode von *Schild (1947)* der pA_2-Wert gegenüber Histamin und Acetylcholin ermittelt, um zu prüfen, ob es sich bei der beobachteten Verminderung der Säuresekretion nach Stimulierung durch Histamin und Bethanechol um spezifische antihistaminartige bzw. anticholinerge Wirkungen handelt. Der pA_2-Wert ist definiert als der negative Logarithmus der molaren Konzentration eines Antagonisten, der nach zwei Minuten dauernder Einwirkung den Effekt der zweifachen Dosis eines Agonisten auf den einer einfachen reduziert.

Dabei ergab sich, daß die pA_2-Werte noch kleiner sind als die des Mepyramin gegen Acetylcholin und des Atropin gegen Histamin (Tab. I).

	Atropin	Mepyramin	„Antigastrin"
Acetylcholin	8,27[x]	4,71[x]	3,90
Histamin	5,73[x]	8,71[x]	3,50

x = nach *Schild (1947)*

Tab. I pA_2-Werte von Atropin, Mepyramin und „Antigastrin" gegenüber Acetylcholin und Histamin.

Aus diesen Befunden geht hervor, daß die Hemmwirkung von „Antigastrin" auf die durch Histamin und Bethanechol verursachte HCl-Sekretion weitgehend unspezifisch ist.

DISKUSSION

1. Bemerkungen zur Urethannarkose

Barrett et al. (1966) haben gezeigt, daß die Art der Urethannarkose den Verlauf der Dosis-Wirkungskurven bei Ratten beeinflußt. So bedingte i.p. verabreichtes Urethan nach Gastrinstimulation einen biphasischen Verlauf der Sekretionskurve, d.h. die Sekretion erreicht ein Maximum und fällt bei steigender Gastrinmenge wieder ab. Wurde das Urethan jedoch i.m. gegeben, so war bei gleicher Dosierung der Kurvenverlauf monophasisch, d.h. es stellte sich ein Plateau in der Säuresekretion ein. Nach Histaminstimulation war der Dosis-Wirkungskurvenverlauf sowohl nach i.p. als auch nach i.m. Urethannarkose monophasisch.

In den vorliegenden Versuchen wurde immer unter den gleichen Bedingungen gearbeitet. Es erscheint deshalb gerechtfertigt, auf Grund der verschiedenen Effekte Rückschlüsse auf den Wirkungsmechanismus der Säurestimulation zu ziehen.

2. Wirkung von „Antigastrin"

Nach *Bedi, Gillespie and Gillespie (1967)* besitzt „Antigastrin" eine spezifisch hemmende Wirkung auf die gastrinstimulierte Magensäuresekretion bei Hunden, während es auf den Histamineffekt keinen Einfluß hat (die Autoren haben 1968 diese Ansicht über eine Spezifität revidiert s.b. *Connell et al., 1968*). *Cook and Bianchi (1967)* fanden ebenfalls eine Hemmung gastrinstimulierter Säuresekretion bei Ratten und Hunden, während nach Histaminstimulation durch „Antigastrin" keine Verminderung beobachtet wurde. Sie berichteten aber auch, daß bei Meerschweinchen Duodenalulcerationen, die durch wiederholte Histamininjektion ausgelöst werden, nach „Antigastrin"-gabe nicht beobachtet wurden. Bei Hunden mit einer Pavlov-Tasche war die Sekretionsrate unter „Antigastrin" nach Fütterung deutlich erniedrigt. *Connell et al. (1967)* konnten hingegen an Hunden zeigen, daß „Antigastrin" auch die histaminstimulierte HCl-Sekretion verminderte; in diesen Versuchen war Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel für „Antigastrin" verwendet worden, während sonst Propylenglykol benutzt wurde.

3. Einfluß von Dimethylsulfoxid

Dimethylsulfoxid wurde im Rahmen unserer Untersuchung in gesonderten Versuchen an der Ratte auf eine Eigenhemmwirkung auf die Säuresekretion nach Histamin-

stimulation geprüft und zeigte dabei keinen Effekt. Ebensowenig war eine Hemmung am isolierten Meerschweinchenileum nachzuweisen.

4. Sekretionsverlauf nach Bethanechol bei Ratten

Es ist bekannt, daß cholinerge Reize im Antrum einerseits Gastrin freisetzen *(Olbe, 1963)*, andererseits im Fundus aber auch eine direkte sekretorische Wirkung auf die Parietalzellen ausüben *(Pevsner and Grossman, 1955)*. Wenn „Antigastrin" nun spezifisch nur den Gastrineffekt hemmt, nicht dagegen anticholinerg wirkt, dann dürfte nur der Teil der Säuresekretion vermindert werden, der durch eine Freisetzung endogenen Gastrins hervorgerufen wird. Bei den Versuchen mit Bethanechol bei Ratten fiel auf, daß es insbesondere bei höheren Dosen zunächst zu einem steilen Anstieg der Säuresekretion kam; nach schnellem Abfall auf etwas niedrigere Werte stieg die Säuresekretion wieder langsam an und blieb längere Zeit auf einem höheren Niveau (Abb. 2). Der steile Anstieg blieb nach Gabe von „Antigastrin" aus und kann somit als Wirkung des durch Bethanechol freigesetzten endogenen Gastrins gedeutet werden. Das würde auch der geringeren Sekretionsrate der Pavlov-Tasche in den Versuchen von *Cook and Bianchi (1967)* entsprechen. Der langsame Anstieg wurde durch Atropin sofort völlig aufgehoben. Die Unwirksamkeit von Bethanechol beim Meerschweinchen könnte eine Artspezifität sein. Um toxische Nebenwirkungen kann es sich kaum handeln, da Pepsin- und Speichelsekretion deutlich vermehrt waren.

Die hemmende Wirkung des „Antigastrins" auf die durch Histamin stimulierte Säuresekretion erlaubt nicht, einen mit Gastrin verknüpften Wirkungsmechanismus anzunehmen. Nach unseren Versuchen bleibt aber ein relativ ungünstiges Wirkungsverhältnis für Histamin im Vergleich mit Gastrin bestehen, selbst wenn man berücksichtigt, daß i.v. zugeführtes Histamin sehr viel schneller inaktiviert wird als Gastrin. Gastrin war bei den Ratten 4000mal, bei den Meerschweinchen 270mal wirksamer als Histamin. Die stärkere Wirksamkeit des Histamins beim Meerschweinchen kann ihre Ursache in einer größeren Empfindlichkeit des Meerschweinchenmagens gegenüber Histamin haben. Der Histamingehalt der Magenschleimhaut ist beim Meerschweinchen niedriger als bei der Ratte (Ratte 11,8 ± 1,4 µg/g; Meerschweinchen 5,6 ± 0,7 µg/g) *(Ruoff und Sewing, 1969)*. *S. Andersson and Grossman* berichteten 1965, daß die Wirkung von Histamin auf die sekretorische Funktion einer Heidenhain-Tasche beim Hund nach Antrektomie vermindert war, nach Zugabe von exogenem Gastrin jedoch wieder auf die Werte wie vor der Antrektomie anstieg.

5. Zusammenhang zwischen Magensäuresekretion und Histidindecarboxylase-aktivität

Schayer et al. (1957, 1958) haben als erste gezeigt, daß der Drüsenmagen der Ratte eine hohe Histidindecarboxylaseaktivität aufweist. Diese Beobachtungen wurden 1965 durch *High, Shepard und Woodcock* bestätigt. Nach neuesten Untersuchungen von *Hakanson et al. (1966), Thunberg (1967), Aures et al. (1968), Kim und Glick (1968)* ist die Hauptmenge des in der Magenschleimhaut vorkommenden Histamins und der Histidindecarboxylase in dem Bereich lokalisiert, in dem sich die meisten Hauptzellen befinden.

Wenn Histamin für die Stimulierung der HCl-Sekretion von entscheidender Bedeutung ist, dann müßte es im Augenblick der Stimulation per diffusionem zu den Belegzellen gelangen. Außerdem müßten die entleerten Histaminspeicher wieder aufgefüllt werden. *Kahlson et al. (1964, 1967)* haben gefunden, daß bei Ratten im Fastenzustand die Histaminbildungskapazität stark vermindert ist, nach Fütterung, Gastringabe und cholinerger Reizung aber zunimmt. Histamin hatte nach diesen Befunden keinen Einfluß auf die Histaminbildungskapazität, d.h. auf die Histidindecarboxylase. *Kim und Glick (1968)* fanden bei fastenden Ratten, Hunden und Schweinen keine Histidindecarboxylase-Aktivität, bei Ratten führte Fütterung zu einer Zunahme. Bei diesen Versuchen wurde die Histidindecarboxylase-Aktivität in vitro mit maximaler Substratsättigung bestimmt. Es erhebt sich die Frage, ob solche Veränderungen auch unter physiologischen Bedingungen zu beobachten sind. In eigenen Versuchen konnte an Ratten in vivo gezeigt werden, daß es nach Verabreichung von ^{14}C-Carboxyl-L-Histidin und Stimulierung der Säuresekretion durch Gastrin, Bethanechol, Histamin und Reserpin nur nach Histamin und Reserpin zu einer Zunahme der Decarboxylierung kam, gemessen an der $^{14}CO_2$-Ausscheidung in der Expirationsluft *(Albinus und Sewing, 1969).* Die vermehrte $^{14}CO_2$-Ausscheidung verlief zeitlich parallel mit der Säuresekretion, quantitative Aussagen sind jedoch nicht möglich. Eine Erklärung für diese Befunde kann bis jetzt noch nicht gegeben werden. Es wird aber angenommen, daß die Säuresekretion nicht mit einer Neubildung von Histamin verknüpft sein muß und daß Gastrin unabhängig vom Histamin wirkt. Die Befunde unter dem Einfluß von Gastrin + Atropin wurden auch von *Bennett and Hogbin (1968)* an Ratten erhoben, die ebenfalls keinen Hemmeffekt beobachten konnten. Im Gegensatz dazu berichtete *Antonsen (1967)* über Versuche an Ratten, bei denen es nach einer Testmahlzeit und gleichzeitiger Gastrinstimulation durch Atropin zu einer deutlichen Hemmung der Säuresekretion kam. Eine Erklärung für diese Ergebnisse liegt darin, daß es in der beschriebenen Versuchsanordnung zu einer vagalen Reizung kam, die durch Atropin gehemmt wurde.

Die bekannte Unwirksamkeit der Antihistaminica gegenüber dem säurestimulierenden Effekt von Histamin konnte in den vorliegenden Versuchen bestätigt werden.

Das ähnliche Verhalten von Ratten und Meerschweinchen unter dem Einfluß der einzelnen Stimuli mit und ohne Antagonisten läßt vermuten, daß es sich bei beiden Species um den gleichen Wirkungsmechanismus der Säuresekretion handelt.

Nach *Makhlouf et al. (1966)* ist die maximale Sekretionskapazität allein durch die Parietalzellmasse bestimmt und nicht als eine Funktion der verwendeten Substanz zu betrachten. So kann die unter gleichen Stimulationsbedingungen größere Sekretionsleistung vom Meerschweinchen im Vergleich mit der Ratte erklärt werden.

6. Erläuterungen zur Berechnung der Maximalwerte

Zur Deutung von Dosis-Wirkungsrelationen haben *Makhlouf et al. (1966)* nach experimentellen Daten für die Magensekretion ein Modell entwickelt, das davon ausgeht, daß zelluläre Rezeptoren mit der Zahl der stimulierenden Moleküle aktive reversible Komplexe bilden, wobei die Anzahl der Rezeptoren der Parietalzellzahl proportional ist, d.h. daß die Wirkung der Zahl der aktivierten Zellen entspricht. In einer Gleichung dargestellt, heißt das:

(1) $$c = \frac{c_{max} \times D}{K + D}$$

c = beobachteter Effekt (μÄq HCl/10 min)
c_{max} = maximaler Effekt
D = Konzentration des Stimulus (Dosis)
K = ED 50

Bei Transformation dieser Gleichung ergibt sich schließlich eine lineare Relation zwischen den reziproken Werten von Dosis und Wirkung. Die Gleichung lautet dann:

(2) $$\frac{1}{c} = \frac{1}{c_{max}} + \frac{K}{c_{max}} \times \frac{1}{D}$$

Auf Grund dieser Darstellung ist es möglich, bei Kenntnis von drei Parametern Aussagen über den vierten zu machen. Da bei unseren Versuchen nicht der gesamte Bereich der Dosis-Wirkungskurve erfaßt wurde, interessierte uns die Frage, ob der Maximaleffekt durch die verwendeten Antagonisten beeinflußt wurde. Dazu wurde ein Programm ausgearbeitet *(Winne, 1969)*, das zur Berechnung der Parameter einer nicht linearen Regression nach der Methode der kleinsten Quadrate mit Hilfe des GAUSS-NEWTON-Iterations-Verfahrens dient und die Werte c_{max} und K aus den gemessenen Einzeldaten errechnen läßt.*

Für die Maximalwerte, die durch die drei Stimuli erzielt werden können, ergibt sich aus diesen Berechnungen

---

*Die Berechnungen wurden vom Rechenzentrum der Universität Tübingen durchgeführt.

A.	bei Ratten	Gastrin	13,90 ± 7,7 μ Äq HCl/10 min
		Bethanechol	11,33 ± 1,62 "
		Histamin	12,68 ± 5,57 "
B.	bei Meerschweinchen	Gastrin	64,04 ± 24,16 μ Äq HCl/10 min
		Bethanechol	–
		Histamin	42,4 ± 31,56 "

Mit Bethanechol wurde bei Ratten die maximale Sekretionsleistung erreicht. Bei allen Wirkstoffkombinationen mit „Antigastrin" und bei Bethanechol plus Atropin bewegen wir uns nur im Anfangsbereich der Dosis-Wirkungskurven, so daß keine Aussagen über die Maximalwerte möglich sind.

Unsere errechneten Ergebnisse mit Gastrin bei den Ratten entsprechen experimentell gefundenen Werten von *Barrett et al. (1966).*

Es fällt bei den Ratten auf, daß die errechneten und in vivo erhaltenen Werte etwa in demselben Bereich liegen. Über die Meerschweinchen sind keine exakten Angaben möglich.

Alle Dosis-Wirkungskurven wurden mit Hilfe der Varianzanalyse *(Winne, 1965)* auf einen unterschiedlichen Verlauf geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle II zusammengefaßt.

	Gastrin + „Antigastrin"		Bethanechol + „Antigastrin"		Histamin + „Antigastrin"	
	Deformierung	Parallelverschiebung	Deformierung	Parallelverschiebung	Deformierung	Parallelverschiebung
Ratte	$<0,01$	$0,05<P<0,1$	$<0,01$	$<0,01$	$0,05<P<0,1$	$<0,01$
Meerschweinchen	$<0,01$	$<0,01$	–	–	$0,05<P<0,1$	$<0,05$

Tab. II P-Werte der an Ratten und Meerschweinchen gewonnenen Dosis-Wirkungskurven von Gastrin I, Bethanechol und Histamin in Gegenwart von „Antigastrin" im Vergleich zu den entsprechenden Dosis-Wirkungskurven von unvorbehandelten Tieren.

Parallelverschiebung von Dosis-Wirkungskurven bedeutet kompetitive Hemmung. Das klassische Beispiel eines kompetitiven Hemmechanismus ist Acetylcholin + Atropin. Es wurde in den vorliegenden Ergebnissen mit $p<0,01$ sowohl für Ratten als auch für Meerschweinchen gefunden. Daß das Ergebnis bei den Ratten an der Grenze der Signifikanz liegt, dürfte als Ursache wiederum die geringe Tierzahl haben.

7. Beschreibung eines Modells über den Wirkungsmechanismus der Magensäuresekretion

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse wird folgender Wirkungsmechanismus für die Stimulierung der Magensäuresekretion angenommen: an der Zellmembran der Belegzellen befinden sich spezifische Rezeptoren für Gastrin, wobei das C-terminale Tetrapeptidamid als Schlüssel betrachtet wird. Die vorhandene

$$\text{polare } -C\overset{=O}{\underset{NH_2}{\diagdown}} \text{-Gruppe}$$

des Phenylalaninamids kann infolge intramolekularer Elektronenverschiebungen die H-Ionen der benachbarten Carboxyl-Gruppe der Asparaginsäure nach dem Prinzip der Zwitterionenbildung, wie sie von den Aminosäuren bekannt ist, anlagern und so einen Transport der H-Ionen ermöglichen.

Man weiß, daß das Tetrapeptidamid die kleinste biologisch aktive Einheit des Gastrins darstellt *(Tracy and Gregory, 1964).* Abspaltung der Amidgruppe oder Substitution beider Wasserstoffe führt zu vollständigem Wirkungsverlust *(Morley, 1968).* Desgleichen geht die Wirksamkeit völlig verloren, wenn der Wasserstoff der freien Carboxyl-Gruppe der Asparaginsäure substituiert wird. Bei der Untersuchung verschiedener Analoga des C-terminalen Gastrin-Tetrapeptidamids auf ihre säurestimulierende Wirkung fielen zwei Substanzen durch eine stärkere Wirksamkeit auf im Vergleich mit dem Tetrapeptidamid, nämlich bei Substitution am Tryptophan durch β-Alanin oder durch eine Carbamoylgruppe. Quantitative Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Nun ist aus Untersuchungen von *Makhlouf et al. (1966)* bekannt, daß Gastrin auf molarer Basis etwa 11mal wirksamer ist als das Tetrapeptidamid. Wenn andererseits aber das Tetrapeptidamid allein für die Wirksamkeit bei der Säurestimulation verantwortlich ist und die Effektivität durch Substitution mit den oben genannten Gruppen gesteigert werden kann, dann könnte man folgern, daß ein spezifisches Rezeptormuster mit bestimmten Abstand der „aktiven" Zentren horizontal an der Membran vorhanden ist und daß beide

$$-C\overset{=O}{\underset{NH_2}{\diagdown}} \text{-Gruppen}$$

bzw. die zusätzliche $-COCH_2CH_2NH_2$-Gruppe in Wechselbeziehung mit dem $-COOH$ der Asparaginsäure treten und damit eine vermehrte Säuresekretion die Folge ist. Es wäre denkbar, daß das gesamte Gastrinmolekül lediglich als Transportform fungiert und die stärkere Wirksamkeit die Folge einer größeren Stabilität gegenüber peptidspaltenden Fermenten ist.

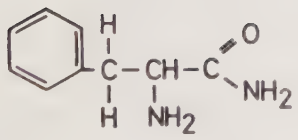
Bei Vergleich der Struktur des „Antigastrins", das sich in unseren Versuchen bei Ratten und Meerschweinchen als signifikant hemmend auf die Säuresekretion erwies, fällt eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Phenylalaninamid auf, so daß es zu einer Blockade dieses einen aktiven Zentrums am Rezeptor kommen könnte, wobei die Hemmung kompetitiv wäre.

Connell et al. haben 1968 ebenfalls eine Hemmung der gastrin-, histamin- und insulinstimulierten Säuresekretion bei Hund und Ratte gefunden. Diese Autoren nehmen an, daß die Hemmung durch „Antigastrin" abhängig ist von dem molaren Verhältnis Antagonist zu Stimulus.

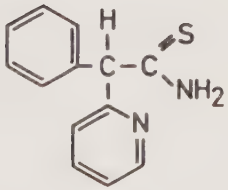
1968 hat *Morley* ein hypothetisches Rezeptormodell für Gastrin vorgeschlagen und dabei der Asparaginsäure die entscheidende Rolle zugeschrieben, während nach unserer Auffassung der Wirkungsmechanismus nur durch das Zusammenspiel beider funktionellen Gruppen erklärt werden kann. Damit wäre allerdings die Rolle des Histamins bei der Säurestimulierung nicht geklärt. Die Frage, ob Histamin Gastrin freisetzen kann, ist noch offen.

Morley (1968) hatte bei der Substitution mit einer Carbamoylgruppe eine verstärkte Wirkung beobachtet. In unseren Versuchen war als cholinerger Stimulus Bethanechol (Carbamyl-β-methylcholinchlorid) verwendet worden und wir fanden sowohl einen sofort als auch einen langsam einsetzenden säurestimulierenden Effekt, der zunächst so gedeutet wurde, daß die verstärkte Wirkung auf der geringeren Abbaugeschwindigkeit durch Cholinesterasen beruht. Auf Grund der Überlegungen über die Struktur-Wirkungsbeziehungen von Gastrin wäre jedoch auch eine in vivo ablaufende Substitution des Gastrintetrapeptidamids mit einer Carbamoylgruppe möglich. Dieser Vorgang könnte für eine verlängerte Wirkung verantwortlich sein.

Die vorliegenden Untersuchungen sind kein Beweis für die Annahme, daß dem Gastrin die letzte entscheidende Funktion bei der Stimulierung der Säuresekretion zukommt. Es erscheint aber nicht gerechtfertigt, dem Histamin diese Rolle als endgültigem Mediator zuzugestehen.



(a)



(b)

Abb. 8 Formeln von Phenylalaninamid (C-terminales Ende von Gastrin) (a) und „Antigastrin" (b).

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung von synthetischem menschlichen Gastrin I, Bethanechol und Histamin auf die Magensäuresekretion von Ratten und Meerschweinchen wurde untersucht und deren Beeinflussung durch „Antigastrin", Atropin und Mepyramin geprüft.

1. Gastrin war auf molarer Basis bei den Ratten etwa 4000mal, bei den Meerschweinchen etwa 270mal wirksamer als Histamin. Bethanechol hatte bei Ratten eine etwa 14mal stärkere Wirkung als Histamin, bei den Meerschweinchen erwies es sich als relativ unwirksam.
2. Die Wirkung von Gastrin, Bethanechol und Histamin wurde an Ratten und Meerschweinchen durch „Antigastrin" signifikant gehemmt.
3. Atropin hob die Wirkung von Bethanechol bei Ratten und Meerschweinchen völlig auf, ließ aber den Effekt von Gastrin und Histamin an Ratten und Meerschweinchen unbeeinflußt.
4. Mepyramin hatte an Ratten und Meerschweinchen keinen Einfluß auf die Säuresekretion.
5. Anhand der Versuchsergebnisse wird ein Modell über den Wirkungsmechanismus der Stimulierung der Magensäuresekretion beschrieben.

LITERATURVERZEICHNIS

1. *Albinus, M. und K.-Fr. Sewing:* Säuresekretion und Histidin-Decarboxylase-Aktivität des Rattenmagens.
   Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. **263**, 195 (1969).

2. *Anderson, J.C., M.A. Barton, R.A. Gregory, P.M. Hardy, G.W. Kenner, J.K. Macleod, J. Preston, R.C. Sheppard and J.S. Morley:* Synthesis of gastrin.
   Nature (London) **204**, 933–934 (1964).

3. *Andersson, S. and M.I. Grossman:* Effect of vagal denervation of pouches on gastric secretion in dogs with intact or resected antrums.
   Gastroenterology **48**, 449–462 (1965).

4. *Andersson, S. and M.I. Grossman:* Effect of antrectomy on gastric secretion of acid and pepsin in response to histamine and gastrin in dogs.
   Gastroenterology **49**, 246–255 (1965).

5. *Antonsen, S.:* Antagonism of Gastrin- and Histamine-Stimulated Gastric Secretion in Rats.
   Acta pharmac. tox. **25**, 427–434 (1967).

6. *Aures, D., R. Håkanson and A. Schauer:* Histidine Decarboxylase and DOPA Decarboxylase in the Rat Stomach. Properties and cellular Localization.
   Eur. J. Pharmacol. 3, 217–234 (1968).

7. *Barrett, A.M., J. Raventos and R.A. Siddal:* Influence of some anaesthetics on pharmacologically stimulated gastric secretion in the rat.
   Brit. J. Pharmacol. **28**, 51–63 (1966).

8. *Bedi, B.S., G. Gillespie and J.E. Gillespie:* Effects of a specific Gastrin Antagonist on Gastric Acid Secretion in Pouch Dogs.
   Lancet I, 1240–1243 (1967).

9. *Bennett, A. and B.M. Hogbin:* The effect of gastrin on secretion of acid by the rat stomach.
   J. Physiol. (London) **198**, 91–92 (1968).

10. *Code, C.F.:* Histamine and gastric secretion: a later look 1955–1965.
Fed. Proc. **24**, 1311–1321 (1965).

11. *Connell, A.M., W. Sircus, R.A. Hill, I.B. Macleod and C.G. Thomson:* A gastric secretion antagonist's effect.
Lancet II, 720 (1967).

12. *Connell, A.M., R.A. Hill, I.B. Macleod, W. Sircus and C.G. Thomson:* Effects of SC 15396 on gastric secretion.
9, 641–654 (1968).

13. *Cook, D.L. and R.G. Bianchi:* SC-15396: a new antiulcer compound possessing anti-gastrin activity.
Life Sci. **6**, 1381–1387 (1967).

14. *Edkins, J.S.:* On the chemical mechanism of gastric secretion.
Proc. Roy. Soc. London B. **76**, 376 (1905).

15. *Gregory, R.A. and H.J. Tracy:* The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. I. The isolation of two gastrins from hog antral mucosa. II. The properties of two gastrins isolated from hog antral mucosa.
Gut **5**, 103–117 (1964).

16. *Håkanson, R. and Ch. Owman:* Distribution and properties of amino acid decarboxylases in gastric mucosa.
Biochem. Pharmacol. **15**, 489–499 (1966).

17. *High, D.P., D.M. Sheperd and B.G. Woodcock:* Urinary histamine excretion in the gastrectomised rat.
Life Sci. **4**, 787 (1965).

18. *Kahlson, G., E. Rosengren, D. Svahn and R. Thunberg:* Mobilization and formation of histamine in the gastric mucosa as related to acid secretion.
J. Physiol. (London) **174**, 400–416 (1964).

19. *Kahslon. G., E. Rosengren and R. Thunberg:* Accelerated mobilization and formation of histamine in the gastric mucosa evoked by vagal excitation.
J. Physiol. (London) **190**, 455–416 (1967).

20. *Kim, Y.S. and D. Glick:* Quantitative Histochemistry of Histamine and Histidine Decarboxylase in the Stomach of Rat, Pig, and Dog in various functional States.
Gastroenterology **55**, 657–664 (1968).

21. *Komarov, S.A.:* Gastrin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **38**, 514–516 (1938).

22. *Lai, K.S.:* Studies on Gastrin.
Gut **5**, 327–341 (1964).

23. *Lorenz, W. und K. Pfleger:* Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen.
Klin. Wschr. **46**, 57–71 (1968).

24. *Lowry, O.H., N.J. Rosenbrough, A.L. Farr and R.J. Randall:* Protein measurement with the Folin phenol reagent.
J. biol. Chem. **193**, 265–275 (1951).

25. *Makhlouf, G.M., J.P.A. Mcmanus and W.I. Gard:* Action of the pentapeptide on gastric secretion in man.
Gastroenterology **51**, 455–465 (1966).

26. *Morley, J.S.:* Structure-function relationships in gastrinlike peptides.
Proc. Roy. Soc. B **170**, 97–111 (1968).

27. *Olbe, L.:* Significance of vagal release of gastrin during the nervous phase of gastric secretion in dogs.
Gastroenterology **44**, 463–468 (1963).

28. *Olbe, L.:* Effect of resection of gastrin releasing regions on acid response to sham feeding and insulin hypoglycaemia in Pavlov pouch dogs.
Acta Physiol. Scand. **62**, 169–175 (1964).

29. *Pevsner, L. and M.I. Grossman:* The mechanism of vagal stimulation of gastric secretion.
Gastroenterology **28**, 493–499 (1955).

30. *Popielski, L.:* β-imidazolyläthylamin und die Organextrakte. β-imidazolyl-äthylamin als mächtiger Erreger der Magendrüsen.
Pflüg. Arch. Physiol. **178**, 214–236 (1920).

31. *Prout, W.:* On the nature of the acid and saline matters usually existing in the stomachs of animals.
Phil. Trans. B. 45–49 (1824).

32. *Ruoff, H.-J. und K.-Fr. Sewing:* unveröffentlicht (1969).

33. *Schayer, R.W.:* Histidine decarboxylase of rat stomach and other mammalian tissues.
Amer. J. Physiol. **189**, 533–536 (1957).

34. *Schayer, R.W. and A.C. Ivy:* Release of C^{14} -histamine from stomach and intestine on feeding.
Amer. J. Physiol. **193**, 400–402 (1958).

35. *Schild, H.O.:* pA, a new seale for the measurement of drug antagonism.
Brit. J. Pharmac. Chemother. **2**, 189–206 (1947).

36. *Thunberg, R.:* Localization of cells containing and forming histamine in the gastric mucosa of the rat.
Exp. Cell. Res. **47**, 108–115 (1967).

37. *Tracy, H.J. and R.A. Gregory:* Physiological properties of synthetic peptides structurally related to gastrin I.
Nature **204**, 935–938 (1964).

38. *Winne, D.:* Zur Auswertung von Versuchsergebnissen: Die Prüfung, ob Kurven sich in ihrem Verlauf unterscheiden. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. **250**, 383–396 (1965).

39. *Winne, D.:* Zur Planung von Versuchen: Das Randomisieren.
Arzneimittel-Forsch. **18**, 249–253 (1968).

40. *Winne, D.:* unveröffentlicht (1969).

Herrn Universitätsdozent Dr. med. K.-Fr. Sewing danke ich für die Überlassung des Themas, dem Oberarzt des Pharmakologischen Institutes, Herrn Privatdozent Dr. med. D. Winne für die Beratung in allen statistischen Fragen, insbesondere für die Hilfe bei der Ausarbeitung des Programms zur Berechnung der nichtlinearen Regression; Herrn Dipl.-Math. D. Krüger vom Rechenzentrum der Universität Tübingen für die Programmierung und Datenberechnung.

Es ist mir ein besonderes Anliegen, an dieser Stelle Herrn Universitätsdozent Dr. med. Sewing für die gute und anregende Zusammenarbeit, für die ständige großzügige Förderung meiner Arbeit zu danken.

Lebenslauf

Am 22. März 1937 wurde ich, Margitta Albinus, als Tochter des Prokuristen Otto Albinus und seiner Ehefrau Lina geb. Henze in Guben geboren.

Meine Kindheit verbrachte ich in Guben und besuchte dort die Volksschule. Von 1951 an besuchte ich das Albert Schweitzer Gymnasium in Crailsheim und bestand dort 1957 die Reifeprüfung. Anschließend war ich zwei Jahre als Apothekerpraktikantin in der Johannes-Apotheke in Künzelsau und bestand im März 1959 in Stuttgart die pharmazeutische Vorprüfung. Im Mai 1959 begann ich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen mit dem Studium der Pharmazie und legte dort im Mai 1962 die pharmazeutische Prüfung ab. Das Kandidatenjahr absolvierte ich in meiner Lehrapotheke und war, nachdem ich die Approbation als Apotheker erhalten hatte, noch ein Jahr als Apothekerin tätig.

Im April 1964 wurde ich an der Universität Tübingen für das Studienfach Medizin immatrikuliert. Hier bestand ich im April 1965 die naturwissenschaftliche, im September 1966 die ärztliche Vorprüfung. Während meiner klinischen Ausbildung studierte ich ebenfalls in Tübingen.

Im Februar 1970 bestand ich in Tübingen das Staatsexamen.